

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

222

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Charles ZANOT

Né le 15 Avril 1912, à REBEVAL (Algérie)

Contribution à l'étude
des
syndromes neuro-leucémiques

Président : M. RATHERY, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

122

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Charles ZANOT

Né le 15 Avril 1912, à REBEVAL (Algérie)

Contribution à l'étude
des
syndromes neuro-leucémiques

Président : M. RATHERY, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Clinique de neuro-chirurgie

Clinique cardiologie

Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL.
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD EL. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). ... Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FUNCK-
 BENTANO Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE Guy. ... Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.



LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{lle} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CPABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale.

MM.

BASSET
 BROcq
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
 LEDOUX-LEBARD
 RUPPE
 WEILL-HALLÉ

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

A MA SŒUR

A qui je dois tout.
Bien faible hommage de ma gratitude infinie.

A MA FEMME

Que je remercie de sa collaboration
affectueuse.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
Professeur de Clinique thérapeutique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions d'agréer nos vifs remerciements et l'hommage de notre reconnaissance.

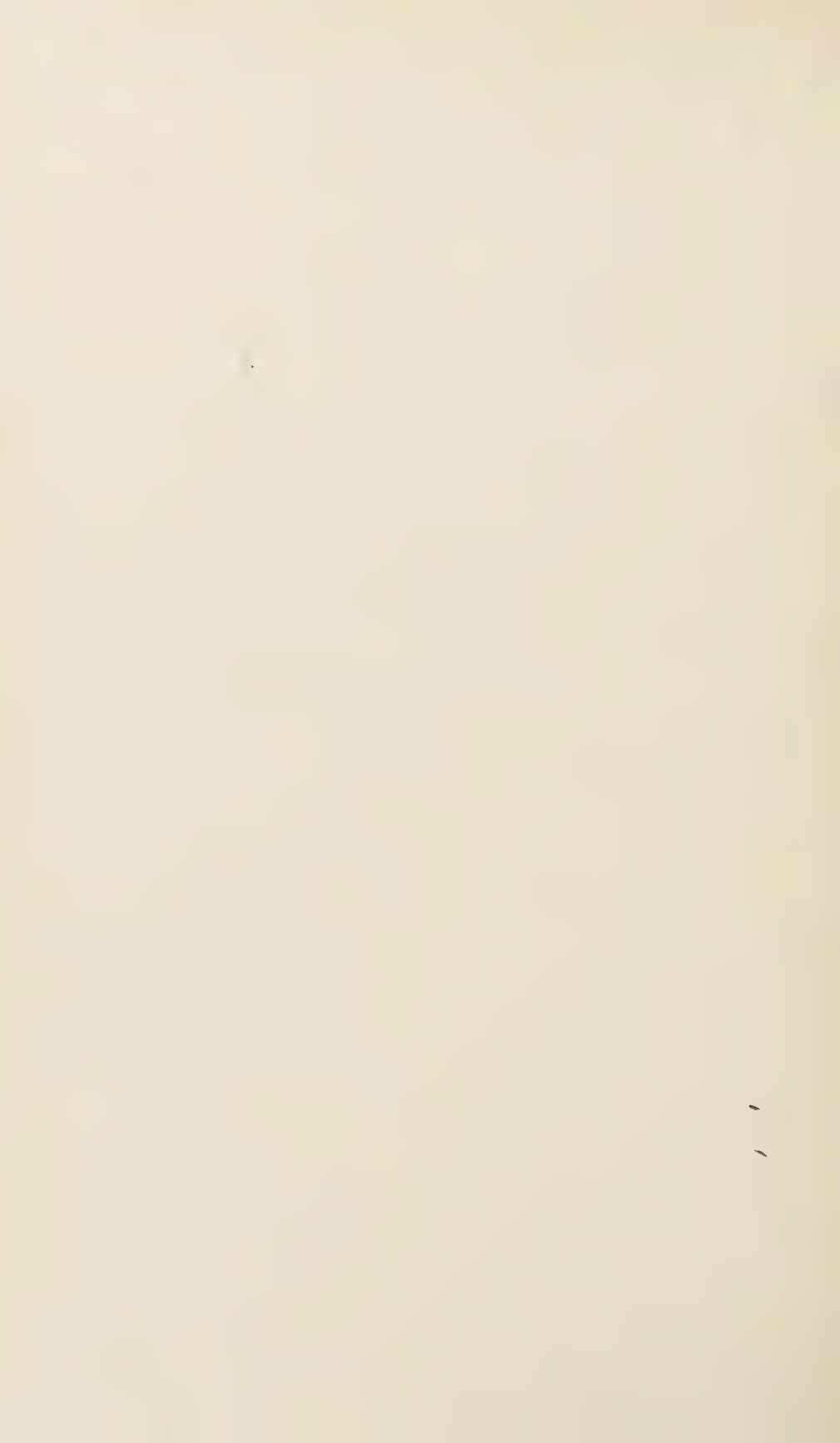
A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CHEVALLIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous inspirer le
sujet de cette thèse. Qu'il veuille trou-
ver ici l'expression de notre profonde
gratitude et de notre entier dévoue-
ment.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS



Contribution à l'étude des syndromes neuro-leucémiques

I. — INTRODUCTION

L'étude des syndromes neuro-leucémiques, si elle ne prétend pas encore avoir atteint au degré de perfection d'autres syndromes cliniques, est du moins sortie de la période des tâtonnements où la constatation des phénomènes nerveux au cours des leucémies constituait une surprise.

Un historique succinct nous montrera que leur connaissance est déjà assez ancienne. La diversité de leurs expressions cliniques, attestée par le nombre important d'observations publiées, justifie la classification qui en a été faite par Mauro GAVAZZENI et qui répartit les manifestations cliniques des syndromes neuro-leucémiques suivant qu'elles intéressent l'encéphale, la moelle ou les nerfs, craniens et rachidiens, en complications cérébrales, médullaires et périphériques.

Passant brièvement en revue les complications cérébrales qui ont été signalées, tant au cours des leucémies aiguës que des leucémies chroniques, myéloïdes ou lymphoïdes, nous nous attacherons surtout

aux phénomènes médullaires et névritiques dans les leucémies lymphoïdes chroniques, plus rares et moins bien connus.

Nous verrons ensuite que nos connaissances sur l'anatomie pathologique de ces lésions sont assez précises, du fait des nombreuses autopsies pratiquées et nous en déduirons quelques essais d'interprétations pathogéniques.

Du traitement, nous ne pourrons dire qu'un mot pour constater son inefficacité dans l'immense majorité des cas.

II. — HISTORIQUE

La plus ancienne observation remonte à LIEBREICH (1861). Puis en 1870, OLLIVIER et RANVIER rapportent 8 cas d'hémorragies cérébrales survenues au cours d'états morbides caractérisés, outre quelques signes cliniques, par une augmentation des éléments blancs du sang.

En 1876, LAUENSTEIN, en Allemagne, observe le cas d'un homme de 59 ans qui, au cours d'une leucémie, fit des hémorragies cérébrales multiples.

En 1879, VULPIAN rapporte l'histoire d'un malade qui présenta, la veille de sa mort, une attaque convulsive avec coma et contracture. Le malade était atteint de « leucocythémie splénique » et à l'autopsie, on constata une hémorragie sous-arachnoïdienne.

MAY en 1884, GELLÉ en 1887 signalent des cas de paralysie faciale.

Or, c'est en 1887 que LICHTHEIM, dans un magistral rapport, rattachant à l'anémie des lésions dégénératives des cordons postérieurs et antéro-latéraux de la moelle, se traduisant par des troubles nerveux pseudo-tabétiques, établit l'existence d'un syndrome neuro-anémique.

On sait d'autre part que ces syndromes neuro-ané-

miques ont pris aujourd'hui, en pathologie, une importance très grande tant par leur fréquence — on les rencontre suivant les auteurs dans une proportion variant de 40 à 60 % des anémies — que par l'étude approfondie qui en a été faite.

On peut donc s'étonner que ce soit au cours des états leucémiques que les premières complications neuro-hématiques aient été observées. Les troubles nerveux dans les leucémies étaient-ils, autrefois, plus nombreux qu'au cours des anémies et doit-on expliquer la prédominance actuelle des syndromes neuro-anémiques par leur augmentation de fréquence ainsi qu'il semble résulter des statistiques ?

Les complications nerveuses des anémies sont peut-être plus fréquentes aujourd'hui qu'elles l'étaient autrefois, grâce aux traitements anti-anémiques nouveaux qui, en prolongeant la durée d'évolution de ces maladies, donnent aux troubles nerveux le temps de faire leur apparition, mais ne sont-elles pas surtout plus fréquemment observées parce que systématiquement recherchées ?

En outre, les observations que nous avons relatées ne concernent pour la plupart que des cas d'hémorragies cérébrales suivies de coma et de mort. Or, ces accidents nerveux, brutaux et dramatiques, s'observent surtout dans les leucémies et très rarement dans les anémies, il est donc normal que ce soit eux qui, les premiers, aient attiré l'attention des médecins. D'ailleurs, ces observations n'étaient que des

trouvailles isolées auxquelles on n'attachait d'autre intérêt que celui de leur bizarrerie.

A partir de 1887, au contraire, grâce à LICHTHEIM qui fait connaître les rapports existant entre certains phénomènes nerveux et les anémies pernicieuses concomitantes, les auteurs étudient plus attentivement les troubles nerveux au cours de maladies caractérisées par d'autres altérations qualitatives et quantitatives des éléments du sang : les leucémies en particulier.

Alors que les observations antérieures, où l'examen hématologique est incomplet ou inexistant, ne doivent être accueillies qu'avec circonspection, à dater de ce moment, grâce aux progrès de la neurologie et surtout de l'hématologie qui distingue les leucémies en leucémies aiguës et chroniques, myéloïdes et lymphoïdes, les cas rapportés sont étudiés de façon rigoureusement scientifique et leur authenticité ne peut être mise en doute.

EISENLOHR en 1892, FRENKEL en 1895, BENDA en 1898 publient des observations de manifestations leucémiques au niveau du système nerveux.

SCHULTZ, NONNE, EICHORST (1898) publient des observations de complications médullaires.

Du début de ce siècle à nos jours, nombreuses ont été les publications que nous relaterons et qui nous feront entrevoir en même temps que la fréquence relative du syndrome, l'abondance de ses manifestations cliniques.



III. — ETIOLOGIE

Les complications nerveuses sont moins fréquentes au cours des leucémies aiguës qu'au cours des leucémies chroniques. Ceci se conçoit d'ailleurs facilement, étant donné l'évolution toujours rapidement fatale des leucémies aiguës. Les cas rapportés par DUVOIR et PHILIPPE, HUTINEL et MARTIN, FABIAN, NÆGELI et SCHATILEF montrent qu'il s'agit presque toujours d'hémorragies cérébrales, constituant un mode de terminaison.

Parmi les leucémies lymphoïdes et myéloïdes, quelles sont les plus fréquemment en cause ?

NÆGELI pensait que les troubles nerveux étaient l'exception dans les leucémies myéloïdes et souvent basés sur des erreurs de diagnostic.

Il n'en est rien. Les observations publiées montrent que les leucémies lymphoïdes et myéloïdes entrent pour une part sensiblement égale dans la production des troubles neurologiques. On a dit ensuite que les leucémies myéloïdes étaient seules capables de provoquer des complications médullaires, à tel point que P.-E. WEEL a formulé des réserves sur le cas de GORDINIER et LARTIGAU qui va à l'encontre de cette affirmation.

Nous verrons par notre observation personnelle et par celle d'Achille SEGA que nous reproduirons, que cette opinion est pour le moins exagérée.

Sexe. — La plus grande partie des cas concernent le sexe masculin.

Age. — L'âge ne semble pas avoir une grande influence, car si les phénomènes nerveux sont surtout relevés chez des adultes, le malade de BLOCH et HIRSCHFELD avait 8 mois, celui de BAUDOUIN et PARTURIER 64 ans, la nôtre, 68 ans.

Le plus souvent, les localisations nerveuses surviennent au cours de leucémies déjà confirmées et se révèlent par une symptomatologie qui attire l'attention sur elles. Mais elles peuvent aussi n'être découvertes qu'à l'autopsie, leurs symptômes frustes étant passés inaperçus. Enfin les signes nerveux peuvent ouvrir la scène et la leucémie ne faire son apparition clinique que plus tard, ou bien même les manifestations nerveuses peuvent masquer l'affection causale et être considérées jusqu'à la fin comme une entité morbide autonome. (Cas de BAUDOUIN et PARTURIER où la leucémie fut une trouvaille d'autopsie).

L'alcoolisme des parents, l'hérédité nerveuse, ne nous paraissent avoir aucune influence dans la genèse des accidents nerveux.

Par contre, les causes banales de débilitation de l'organisme et surtout les infections chroniques telles que : syphilis, tuberculose, ou aiguës comme la peste, semblent jouer le rôle de causes prédisposantes vis-à-vis des syndromes neuro-leucémiques.

IV. — ETUDE CLINIQUE

La symptomatologie des syndromes neuro-leucémiques étant faite de l'association des symptômes propres aux leucémies et de troubles nerveux variés, nous ne passerons à ceux-ci qu'après avoir brossé un rapide tableau clinique des leucémies.

Débutant brusquement par des signes généraux graves, la LEUCÉMIE AIGÜE se présente, au premier abord, comme un syndrome infectieux sévère à type septicémique, accompagné d'hémorragies multiples quasi constantes et d'un état anémique très prononcé.

Un examen objectif met alors en évidence :

- des signes bucco-pharyngés intenses,
- des adénopathies,
- une augmentation modérée du volume de la rate,
- des douleurs osseuses.

La LEUCÉMIE MYÉLOÏDE débute très insidieusement :

- soit par des troubles de l'état général,
- soit par une sensation de pesanteur dans l'hypochondre gauche.

Elle est caractérisée à sa période d'état par :

- une pâleur de teinte cireuse,
- une très grosse rate, élément essentiel de diagnostic,
- accessoirement un foie un peu gros.

La leucémie myéloïde a une évolution assez irrégulière, la maladie évoluant par étapes successives entrecoupées de rémissions trompeuses. Sa durée oscille entre 2 et 4 ans.

Le début de la LEUCÉMIE LYMPHOÏDE est tout aussi insidieux que celui de la leucémie myéloïde. Lorsque le syndrome est constitué, on constate :

- un certain degré de pâleur : les téguments ont une teinte plus ou moins cireuse,
- des troubles digestifs avec asthénie et anorexie,
- des adénopathies multiples et souvent volumineuses, atteignant les ganglions superficiels et les ganglions profonds,
- accessoirement, une rate légèrement augmentée de volume, un foie un peu gros.

Ajoutons que malgré la simplicité apparente de ce tableau schématique, l'examen hématologique seul permettra d'affirmer le diagnostic de leucémie.

Les troubles nerveux au cours des leucémies revêtent des aspects différents suivant que les localisations leucémiques se font au niveau de l'encéphale, de la moelle ou des nerfs périphériques.

A. — Complications cérébrales

Ce sont les plus nombreuses des complications nerveuses des leucémies.

a) Coma apoplectique.

Il s'observe surtout au cours des leucémies aiguës. Caractérisé par une perte de connaissance absolue, une immobilité et un relâchement musculaire complets, des troubles des sphincters, une respiration bruyante, stertoreuse, un facies vultueux avec déviation des traits, il aboutit en général rapidement à la mort. L'hémorragie cérébrale en est la cause habituelle et, à ce titre, le coma apoplectique ne constitue pas, à vrai dire, une complication nerveuse bien intéressante, l'hémorragie causale ne constituant qu'un épisode terminal et ne différant que par sa localisation des autres hémorragies, constantes dans les leucémies aiguës.

Dans le cas de DUVOIR et PHILIPPE, un enfant de 3 ans, atteint de diarrhée verte, succombe 8 jours après en 3 heures dans le coma : l'autopsie montre des hémorragies cérébrales multiples.

Le cas rapporté par Jean HUTINEL et René MARTIN concerne un enfant chez qui une leucémie aiguë fut révélée par un purpura. Il n'y avait aucun autre signe clinique. Peu de jours après s'installa subitement un coma rapidement mortel. C'est aussi un exemple de coma causé par une hémorragie cérébrale dans une leucémie aiguë à type de purpura fulminans que rapportent HALLÉ et GARNIER.

b) Hémiplégie.

Plus intéressants sont les cas où s'installe une hémiplégie cérébrale, que celle-ci apparaisse après un coma apoplectique ou qu'elle soit la conséquence de petits ictus répétés, souvent sans expression clinique. L'hémiplégie peut être complète, les membres étant totalement paralysés. Le plus souvent elle n'intéresse la face et les membres qu'incomplètement et à des degrés d'intensité divers. Sa marche est, en général, régulièrement progressive et fatale.

Le malade dont LAUBRY rapporte l'histoire en 1914, atteint de leucémie myéloïde chronique, s'améliorait par la radiothérapie qui était pratiquée, quand il fit insidieusement une hémiplégie gauche complète. Aucune hémorragie antérieure ne pouvait donner l'éveil. TAPIE et CASSAR signalent un cas d'hémiplégie gauche ayant eu un début brusque et ayant abouti à la mort en 5 jours, après s'être complétée progressivement.

Dans le cas de Noël FIESSINGER, MORICARD et C.-M. LAUR on vit, chez un malade atteint de leucémie myéloïde, une hémiplégie gauche, flasque, succéder à une légère paralysie faciale droite. Le malade mourut le jour même dans le coma.

c) Syndrome d'hypertension intra-cranienne.

HILLE publie dans 2 cas, une leucémie lymphoïde et une leucémie myéloïde, une stase papillaire im-

portante entraînant des troubles de la vue et accompagnée de vomissements et de céphalée.

MERIO rapporte l'histoire d'une jeune fille de 24 ans, chez laquelle on constata une céphalée intense et une stase papillaire marquée. Un examen hématologique permit de constater qu'il s'agissait d'une leucémie lymphoïde et un examen radiologique fit découvrir des productions lymphoïdes de la base du crâne qui entraînaient l'hypertension intra-cranienne.

d) Phénomènes convulsifs.

Ils consistent en crises d'épilepsie Bravais-jacksonienne et d'épilepsie générale.

FABIAN, NØGELI et SCHATILEF d'une part, HELLICH d'autre part, signalent des états leucémiques dans lesquels la mort est précédée de crises toniques et cloniques jacksoniennes, alors que l'hémorragie cérébrale dans le premier cas, l'œdème cérébral dans le second n'étaient nullement localisés à la circonvolution frontale ascendante.

Ce sont des crises d'épilepsie généralisée qui sont décrites dans l'observation d'Euzière, Pagès et Viallefond chez un malade atteint de leucémie lymphoïde à forme splénique qui succomba à une poussée de leucémie aiguë.

e) Phénomènes méningés.

Ils ont été signalés par Munro et Sabrazès. Dûs en général à une hémorragie méningée, ils donnent à la

leucémie l'aspect d'une méningite aiguë, avec raideurs, contractures, signe de Kernig, parfois signe de Babinski unilatéral ou bilatéral, signes de compression intracrânienne.

f) Phénomènes psychiques.

Consistant surtout en agitation, état anxieux, obnubilation mentale ou état dépressif, mélancolie; ils sont signalés dans le cas d'EUIZIÈRE-PAGÈS-VIALLEFONT.

g) Syndromes hypophysaires.

FEBEREY a observé chez un homme de 24 ans, un diabète insipide sans modification de la selle turcique et du liquide céphalo-rachidien, mais avec une légère stase papillaire. Le malade, malgré les traitements entrepris, succomba en quelques semaines et l'autopsie révéla une infiltration leucémique au niveau de l'infundibulum et des lésions de leucémie lymphoïde de la rate et des reins.

MASSAROLI publie l'observation d'un cas de leucémie lymphoïde dans laquelle existaient des signes d'hypertension intracrânienne et une atteinte de certains nerfs crâniens dès la période de début de la maladie. Un diabète insipide apparut à la phase terminale.

h) Phénomènes cérébelleux.

Jean OLMER et J. E. PAILLAS, chez un malade atteint de leucémie myéloïde, constatent de la dysmétrie et

de l'hypotonie des membres inférieurs. Le malade, pendant la marche, élargissait sa base de sustentation et les yeux fermés, déviait un peu vers la droite. Il existait du nystagmus dans le regard latéral, surtout marqué à gauche. Un grand hématome spontané de la paroi thoracique emporta le malade en moins de 36 heures. L'autopsie montra des lésions cérébelleuses d'origine leucémique.

Enfin, il existe des cas où les troubles cérébraux ne peuvent être classés ; ainsi dans l'observation de GIROUX et VERDIER, concernant une leucémie aiguë, ils consistent en : amblyopie, céphalée, sifflements d'oreilles, engourdissement de la moitié droite de la lèvre inférieure, douleurs vives dans les épiphyses et les articulations.

B. — Complications médullaires

Si les complications cérébrales ont été constatées indifféremment au cours des leucémies aiguës, des leucémies myéloïdes ou lymphoïdes, il n'en est plus de même pour les complications médullaires. Plus rares que les premières, elles ont été décrites presque exclusivement au cours des leucémies myéloïdes chroniques et se présentent sous les aspects de myélite subaiguë, de compression médullaire ou d'hématomyélie.

a) Myélite subaiguë.

BAUDOUIN et PARTURIER publient l'observation d'un homme de 64 ans, qui après avoir présenté, pendant 3 mois des douleurs lombaires avec parésie des membres inférieurs, fut pris un jour brutalement d'une douleur intense dans les membres inférieurs en même temps que s'installait une paraplégie flasque, complète et absolue, avec abolition des différentes sensibilités. La mort survint peu après. C'est l'autopsie qui permit de faire le diagnostic de leucémie myéloïde, celle-ci ne s'étant manifestée, pendant la vie, par aucun de ses symptômes cliniques propres.

STURSBURG rapporte un cas de paraplégie flasque, au cours d'une leucémie myéloïde chronique. NORDENSON signale le cas d'un homme de 66 ans qui, au cours d'une leucémie myéloïde aiguë, fut atteint de paraplégie flasque. L'autopsie montra de nombreuses petites malacies dans les cornes antérieures de la moelle, esquissant une ébauche de systématisation.

b) Compression médullaire.

Le malade d'EICHORST, âgé de 17 ans, est atteint, au cours d'une leucémie myéloïde, d'une paraplégie spasmodique, évoluant en une semaine vers la mort. L'examen du système nerveux montrait la présence de petites tumeurs leucémiques comprimant la moelle au niveau de D5, D6, D7 et entraînant une dégénérescence médullaire au-dessus et au-dessous de la compression.

Dans le cas de **BASSOE**, une tumeur de nature leucémique s'est développée dans le canal rachidien et a comprimé la moelle. La compression a été annoncée par des douleurs et bientôt s'installa une paraplégie flasque. A l'autopsie, il n'y avait aucune trace d'infiltration leucémique ni de dégénérescence d'ordre toxique de la moelle.

Enfin le cas de **P.-E. WEIL**, **Ivan BERTRAND** et **M. COSTE** concerne une paraplégie douloureuse flasco-spasmodique au décours d'une leucémie myélogène, se transformant en leucémie aiguë.

La paraplégie apparue brusquement et accompagnée de dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo-rachidien, rappelle cliniquement celle des compressions médullaires. A l'autopsie, on constata que toute la face postérieure du fourreau durermierien spinal présentait un épaissement considérable, atteignant par endroit 6 à 8 mm. Grossièrement, il s'agissait d'une sclérose combinée frappant presque exclusivement les cordons postérieurs et latéraux. Pas de dégénérescence systématisée.

c) Hématomyélie.

Un seul cas en a été publié, celui de **ROMULO RUMMO**, qui chez une femme de 34 ans, atteinte de leucémie myéloïde avec anémie assez importante, vit s'installer une paraplégie complète, avec incontinence des urines et des matières fécales qui emporta la malade en 15 jours.

Dans les syndromes médullo-leucémiques, on peut encore citer le cas de BLOCH et HIRSHFELD : chez un nourrisson de 8 mois, l'autopsie montra une leucémie myéloïde et une infiltration cellulaire diffuse de la substance blanche et de la substance grise de la moelle.

On peut enfin rencontrer des cas comme celui de L. CORNIL, D. et J. OLMER et ALLIEZ, où les aspects de myélite subaiguë, de compression médullaire et de leucocytomyélie sont associés pour donner une paraplégie flasque progressive avec dissociation syringomyélique des sensibilités.

Telles sont les complications médullaires des leucémies. Toutes ont été observée au cours des leucémies myéloïdes; elles sont caractérisées surtout, comme le disent J. OLMER et J. ALLIEZ, par l'importance des phénomènes sensitifs et la rapidité d'évolution de la paraplégie.

Nous décrirons maintenant un cas, observé dans le service de notre maître, le docteur Paul CHEVALLIER, qui concerne un syndrome médullaire au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. Un fait unique, ne peut, à lui seul, fournir les éléments d'une description générale ; toutefois notre observation confrontée avec les rares indications retrouvées dans la littérature antérieure et que nous relaterons, nous permet de constater que les complications médullaires au cours des leucémies lymphoïdes se présentent sous des aspects tout à fait différents des précédents, du fait de leur grande analogie avec les syndromes neuro-anémiques.

OBSERVATION ORIGINALE

R. Valentine, 68 ans. Les antécédents ne présentent pas d'intérêt. Le 20 février 1938, la malade se met au lit pour un état infectieux grave, température à 40°. A l'occasion de cette pyrexie aiguë, le médecin trouve au cou et aux aisselles des ganglions hypertrophiés et apprend que, depuis quelque temps déjà, la malade était fatiguée, maigrissait un peu et avait remarqué une polyadénopathie discrète.

Plusieurs séances de radiothérapie sont faites sur les masses ganglionnaires en février et mars 1938. La fièvre ne tarde pas à s'atténuer, mais les adénopathies se montrent de plus en plus volumineuses et nombreuses en juillet-août 1938, en même temps que l'état général décline et que l'appétit devient presque nul. Le 27 septembre, le médecin traitant adresse la malade à l'Institut Curie avec le diagnostic d' « adénopathies paraissant lympho-granulomateuses ».

La radiographie pratiquée à l'Institut Curie ne montre pas de masse suspecte dans le thorax. Un examen de sang fait le 25 octobre 1938, donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.380.000
Hémoglobine	85
Valeur globulaire	0,97
Globules blancs	14.440
dont :	
Lymphocytes du type petit lymphocyte	78 %

Grands mononucléaires et formes de transition	1,5 %
Polynucléaires neutrophiles	20 %
Polynucléaires basophiles et éosinophiles	0 %
Myélocytes neutrophiles	0,5 %

On prélève chirurgicalement un ganglion dans l'aîne et on en fait l'examen histologique qui montre :

— Une hyperplasie ganglionnaire très marquée avec tendance du tissu lymphoïde à s'infiltrer hors du ganglion ;

— Un aspect lymphomateux du ganglion ;

— Pas de signe de granulomatose maligne.

En conséquence, le Dr LAVEDAN de l'Institut Curie conclut : « Il semble s'agir d'une leucémie lymphatique, la leucocytose modérée s'expliquant peut-être par la radiothérapie pratiquée en février 1938. »

Un nouveau traitement radiothérapique est fait.

Cependant des troubles nerveux sont déjà apparus. Ils ont été remarqués le 18 août 1938, c'est-à-dire 6 mois après l'épisode fébrile qui fit reconnaître la maladie.

Ils consistent alors en pertes d'équilibre lorsque la malade est debout, en douleurs fulgurantes siégeant aux extrémités des membres et irradiant jusqu'à la partie moyenne des avant-bras et la région sus-maléolaire. L'intensité de ces douleurs est telle qu'elle nécessite des injections de Pantopon. Les troubles nerveux persistent en octobre 1938. Le Dr LAVEDAN de l'Institut Curie écrit : « La malade présente en outre des troubles de la sensibilité profonde et de discrets

signes pyramidaux. L'étiologie la plus fréquente de ces troubles est le syndrome neuro-anémique ».

Des injections d'extraits de foie et de rate n'ont amené aucun soulagement. Le 6 janvier 1939, la malade est adressée par le Dr CHANCELLAY à notre maître le Docteur Paul CHEVALLIER, dans son service de l'hôpital Cochin.

Examen général. — La malade est très amaigrie. Elle présente de grosses masses ganglionnaires dans l'aisselle gauche (une mandarine bosselée et, plus en arrière, une autre masse aplatie grosse comme une noix), des ganglions gros comme des noisettes dans l'aisselle droite (les deux aisselles ont été irradiées en juin 1938, seule la masse droite a fondu).

Dans les aines qui n'ont pas été irradiées, on trouve des pléiades de noix et de noisettes ; à la base du cou, région qui a été très exposée aux rayons X, les ganglions sont petits mais s'unissent cependant à gauche, au-dessus de la tête de la clavicule en une pléiade dure importante.

La rate et le foie sont normaux.

Les poumons et le médiastin sont normaux.

Le cœur est normal. Tension artérielle : 18-9 (au Pachon).

Langue, dents, gencives, amygdales, normales.

Aucun syndrome hémorragique.

Examen du système nerveux. — La malade se plaint toujours de douleurs fulgurantes très intenses dans les mains et les pieds. Elle marche à petits pas en levant haut le genou, le pied prend contact avec le sol par

sa pointe. La marche sans soutien est d'ailleurs très difficile, la malade ne conservant son équilibre qu'à grand'peine et toujours au prix d'un élargissement de sa base de sustentation.

On remarque aux membres supérieurs, une atrophie très nette des éminences thénar, hypothénar et des muscles interosseux. Les mouvements d'adduction et de flexion sont supprimés au niveau des articulaires. En dépit de l'atrophie intense des muscles de la main, la force musculaire est assez bien conservée.

Aux membres inférieurs, les pieds sont refroidis et œdématiés, le gonflement étant plus marqué à droite qu'à gauche et remontant jusqu'au-dessus de la cheville. Les mouvements sont conservés dans le genou et dans la hanche, ils sont très douloureux dans l'articulation tibio-tarsienne.

Les mouvements des orteils sont normaux.

Les réflexes achilléens sont peu marqués.

Les réflexes rotuliens sont très vifs, surtout à droite.

Les réflexes des membres supérieurs, radial, cubito-pronateur et tricipital sont normaux ou un peu vifs.

Les réflexes cutanés plantaires sont abolis : on n'observe ni la réponse normale, ni Babinski. Les réflexes cutanés abdominaux sont aussi abolis. On constate d'autre part un myosis bilatéral, ni irrégularité, ni inégalité pupillaires, mais le réflexe à l'accommodation est un peu paresseux et le réflexe à la lumière aboli.

Les troubles de la sensibilité superficielle consistent

en hypoesthésie au tact et à la chaleur, surtout marquée aux pieds et jusqu'à deux travers de doigt au-dessus des chevilles.

A la main, seul le cinquième doigt est insensible.

La pression des masses musculaires et la recherche de la sensibilité osseuse au diapason montrent une diminution de la sensibilité profonde surtout marquée aux pieds, en des territoires superposables à ceux où l'on constate une diminution de la sensibilité superficielle.

Enfin, la recherche du signe de ROMBERG nous montre que les talons joints, la malade perd l'équilibre même les yeux ouverts ; les talons écartés, l'occlusion des yeux n'a aucun effet.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges	5.621.000
Hémoglobine	95
Valeur globulaire	0,84

Diminution du diamètre moyen des hématies, anisocytose, microcytose marquée, poïkilocytose modérée, hypochromie marquée.

Hématies granulo-filamenteuses 1 %

Hématies nucléées 0 %

Plaquettes : 368.000. Globules blancs : 10.600.

Granulocytes neutrophiles : 30 %.

Granulocytes cosinophiles : 2 ; granulocytes basophiles : 1 ; lymphocytes : 16 ; monocytes : 49 ; cellules anormales : 2.

Détail des agranulocytes. — Petits lymphocytes : 0 ;
moyens mononucléaires à granulations azur : 0.

Moyens mono sans granulation azur : 16.

Grands mono à granulations azur : 7.

Grands mono sans granulation azur : 40.

Forces de transition : 2 p. 100.

Ombres de Gumprecht : 51 p. 100 leucocytes.

Formule d'Arneth : 27, 17, 50, 8, 0.

Pas de myélocytes. Les granulations neutrophiles sont peu apparentes.

Les épreuves des syndromes hémorragiques sont négatives.

Le 13 mars 1939, l'état de la malade est stationnaire. L'amaigrissement est extrême, bien que l'appétit soit en partie revenu. Les troubles nerveux semblent avoir régressé quelque peu : les douleurs, toujours pénibles au niveau des pieds et des mains, ont cependant perdu leur caractère fulgurant et consistent plutôt actuellement en sensations de broiement et en causalgies calmées par des doses moindres de Pantopon. La démarche a gardé son allure pseudo-tabétique mais paraît plus assurée.

Il s'agit donc d'une leucémie lymphoïde compliquée de phénomènes nerveux.

Sans nous arrêter à la constatation d'un signe d'ARGYLL-ROBERTSON, les réactions pupillaires pouvant très bien être troublées par le Pantopon dont la malade fait un usage intensif, les troubles nerveux consistent en :

— très légère atteinte de la voie pyramidale ;

- démarche du type cérébello-ataxique ;
- troubles réflexes consistant surtout en une exagération des réflexes rotuliens et une diminution des réflexes achilléens ;
- douleurs fulgurantes au niveau des extrémités ;
- troubles des sensibilités superficielle et profonde au niveau des pieds et des mains ;
- atrophie considérable des muscles de la main.

Commentaires. — Nous ne pouvons qu'être frappés par la similitude de ces phénomènes avec ceux qui composent le syndrome de LICHTHEIM. Tout au plus, pourrait-on noter qu'au cours des syndromes neuro-anémiques, l'atteinte pyramidale est plus intense, avec BABINSKI bilatéral, les troubles cérébelleux plus marqués, la sensibilité profonde et, en particulier, la sensibilité vibratoire plus troublées. On ne peut nier cependant qu'il s'agisse d'un authentique syndrome neuro-leucémique.

Le cas n'est, en effet, pas comparable à celui de ROGER et J. OLMER. « Il s'agit, dans cette observation, d'un homme de 41 ans, traité pour leucémie myéloïde par la radiothérapie, chez qui s'installèrent des phénomènes hémorragiques en même temps qu'une anémie grave, le nombre des globules s'abaissant à 860.000, puis à 500.000 par mm³.

Or, chez ce malade, on observa les manifestations nerveuses classiques des syndromes neuro-anémiques. Il existait en effet, au niveau des membres inférieurs, des signes d'irritation pyramidale (réflexes tendineux très vifs, clonus du pied, Babinski bilatéral), en même

temps qu'un trouble marqué des sensibilités profondes : diminution de la sensibilité musculaire, abolition de la sensibilité osseuse et de la sensibilité vibratoire au diapason, perte de la notion de position des orteils. Il n'y avait pas de troubles aux membres supérieurs. La mort survint rapidement.

Malgré l'absence d'autopsie, il nous paraît indiscutable qu'il s'agit ici, d'un syndrome neuro-anémique par anémie gravissime au cours d'une leucémie myéloïde à transformation aiguë ».

Ainsi donc, les auteurs, constatant au cours d'une leucémie, des phénomènes nerveux du type syndrome de LICHTHEIM, n'hésitent pas à les rattacher à l'anémie concomitante qui, il faut le dire, était bien plus impressionnante que la leucémie.

Dans notre observation, au contraire, le nombre des globules rouges qui est actuellement de 5.620.000 par mm³ n'était que très peu diminué (4.380.000) avant tout traitement antianémique, la morphologie des hématies et leur teneur en hémoglobine sont peu altérées, tandis que la leucose lymphoïde est indiscutable, aussi bien au point de vue clinique qu'hématologique, l'augmentation modérée du nombre des leucocytes relevant sans doute, comme le fait remarquer le Dr LAVEDAN, du traitement radiothérapique pratiqué auparavant.

Nous ne pouvons donc attribuer qu'à la leucémie lymphoïde les troubles nerveux que nous avons constatés chez notre malade. Nous pouvons présumer que les lésions consisteraient en sclérose des cordons pos-

térieurs et latéraux de la moelle ou en infiltrations lymphoïdes des mêmes régions, bien que les constatations anatomo-pathologiques d'Achille SEGA soient de nature à nous rendre prudent dans les estimations de ce genre.

Déjà GORDINIER et LARTIGAU avaient constaté, au cours d'une leucémie lymphoïde, une dégénérescence des cordons postérieurs de la moelle, se traduisant cliniquement par un pseudo-tabès. Malheureusement, il nous a été impossible de retrouver leur observation.

C'est aussi dans une leucémie lymphoïde chronique que SEGA décrit un syndrome médullaire qui, sans reproduire exactement le syndrome de LICHTHEIM, comme c'est le cas dans notre observation, s'en rapproche davantage que des phénomènes médullaires observés au cours des leucémies myéloïdes.

Observation II (Achille SEGA)

C. P., 46 ans

Antécédents. — La mère est morte à 59 ans, de diabète sucré.

Le père a 69 ans, et est en bonne santé.

Une sœur et un frère en bonne santé.

Le malade n'a eu aucune maladie, à l'exception de la peste contractée à l'âge de 30 ans et pour laquelle il a été soigné d'une manière intensive.

Histoire de la maladie. — La maladie actuelle a débuté il y a un an par de l'asthénie, de l'anorexie, une diminution graduelle de la force musculaire. Le ma-

lade consulte à cette époque un médecin qui prescrit un traitement énergétique contre la peste.

On note une hypotrophie progressive de la main droite (éminences thénar et hypothénar, interosseux), hypotrophie qui s'étendit, par la suite, aux muscles de l'avant-bras, du bras et de la ceinture scapulaire droite. Cinq à six mois après, la même hypotrophie musculaire s'installe toujours dans le sens centripète, au niveau du membre supérieur gauche.

Puis apparaît une volumineuse tuméfaction des ganglions latéro-cervicaux, axillaires et inguinaux.

En même temps, on remarque une anémie graduelle et progressive.

Dans cet état, le malade entre dans notre service le 30 novembre 1932.

Examen clinique. — On remarque de nombreux et gros ganglions dans les régions latérales du cou, les aines, les régions sus-claviculaires, les régions angulo-maxillaires et sous la peau du thorax, à droite et à gauche du sternum.

Poumons : léger silence à la base du thorax, ronchus et râles à grosse bulles dans toute l'aire pulmonaire.

Appareil circulatoire : cœur en position normale, léger souffle systolique à la base ;

Pulsations régulières, égales.

Tension artérielle : 13-7.

Abdomen : le ventre est gros.

Le foie est hypertrophié de même que la rate, qu'on mesure 22 cm de long et a une consistance dure, une surface régulière.

Système neuro-musculaire. — On note une hypotrophie marquée des muscles des deux mains, portant sur les interosseux palmaires et dorsaux, les éminences thénar et hypothénar et donnant à la main le classique aspect de la main de prédicateur. Cette hypotrophie s'étend jusqu'aux muscles de l'épaule.

La force musculaire apparaît nettement diminuée aux deux membres supérieurs. Les réflexes tendineux sont diminués des deux côtés.

Aux membres inférieurs, existe une légère hypotrophie des muscles de la cuisse et de la jambe. Les réflexes tendineux sont vifs. La sensibilité, tactile, thermique et douloureuse, est normale.

Aucun trouble des nerfs craniens ni des sphincters.

Recherches de laboratoire. — Les urines sont normales.

Le Wassermann est négatif.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 2.500.000 ; hémoglobine : 45 % ; valeur globulaire : 0,90 ; globules blancs : 65.500 dont : lymphocytes mûrs : 89 % ; granulocytes œsinophiles : 1 % ; granulocytes neutrophiles : 8 ; formes de destruction : 2 %.

Recherche de B. K. dans les crachats : négative.

Après un séjour de deux mois environ à l'hôpital, l'état du patient, si on excepte une très légère et transitoire régression des symptômes par suite des séances de radiothérapie, a subi une aggravation progressive jusqu'à la fin.

La fièvre oscille entre 38° et 39°.

Une première série d'applications de rayons X sur la rate et les ganglions axillaires et cervicaux est suivie de l'apparition d'œdèmes dans les membres inférieurs et au scrotum et d'un épanchement hémorragique dans la plèvre droite : phénomènes qui régissent en peu de temps.

Par la suite, on note une diminution graduelle du volume des ganglions latéro-cervicaux, du foie et de la rate et la régression des œdèmes.

Deux examens de sang pratiqués à 15 jours d'intervalle donnent :

Globules rouges	2.300.000	2.160.000
Globules blancs	24.000	19.000
Hémoglobine	40	35
Valeur globulaire	0,96	0,81

Forte rédominance de lymphocytes mûrs (80, 89 %).

Cette apparente amélioration au point de vue clinique et hématologique fut de brève durée.

Le 20 juin 1933, les symptômes s'aggravent, la température monte à 40°. Le malade devient soporeux, une hypoacousie notable apparaît, l'état des membres supérieurs reste stationnaire. Le patient entre dans le coma, avec émission involontaire des matières et des urines, et meurt le 30 juin 1933.

La concomitance d'un syndrome clinique d'atrophie musculaire progressive du type ARAN-DUCHENNE, d'origine myélopathique et de leucémie lymphatique chronique se succédant à une distance de temps relativement brève (10 mois), nous conduisirent à l'étude anatomo-pathologique et histologique du système ner-

veux et surtout de la moelle épinière, en vue de rechercher la participation du processus leucémique.

Autopsie. — La moelle et les méninges sont macroscopiquement normales, la rate, augmentée avec une capsule épaissie.

Examen histologique. — Dans les ganglions lymphatiques on remarque une prolifération des follicules lymphatiques, avec une intense prolifération lymphocytaire.

Dans les muscles, atrophie des fibres, prolifération des noyaux du sarcolemme.

Beaucoup plus intéressantes sont les altérations microscopiques de la moelle. Dans toute l'étendue de celle-ci se trouvent des amas d'éléments mononucléaires du type lymphoïde à siège variable, dans la substance blanche ou grise au voisinage des cornes de la moelle épinière. Les plus typiques de ces formations nodulaires se trouvent dans la moelle dorsale et lombaire, dans la substance grise des cornes antérieures et postérieures, ou dans la substance blanche. Dans la moelle cervicale, ces formations sont moins nettes, et moins nombreuses, et situées en général dans la corne postérieure.

On remarque aussi une atrophie accentuée des cornes antérieures avec dégénérescence cellulaire.

★★

Les tableau clinique et anatomo-pathologique vérifièrent donc le diagnostic d'atrophie musculaire progressive du type ARAN-DUCHENNE, au cours d'une leu-

cémie lymphoïde chronique avec localisation du tissu leucémique dans la moelle épinière. »

★★

Ce cas nous montre qu'il n'existe pas toujours, pendant la vie, un tableau clinique directement en rapport avec les localisations leucémiques dans la moelle.

D'autre part, il est intéressant de noter qu'un processus morbide qui a intéressé un segment entier de l'axe spinal n'ait lésé, au point de vue fonctionnel, qu'un territoire assez limité.

Le malade de SEGA, bien que porteur d'une légère adénite cervicale depuis l'enfance, a eu la première manifestation clinique de la lympho-adénite 10 mois après le début de l'atrophie musculaire progressive. Cela n'est pas pour nous étonner et d'ailleurs rien ne dit qu'un examen de sang n'aurait pas décelé la présence de la leucémie bien auparavant.

Mais le malade avait eu la peste à l'âge de 30 ans, et on ne peut exclure la participation étiologique de l'infection pesteuse au syndrome d'atrophie musculaire progressive, bien qu'elle soit cliniquement et sérologiquement inactive. Pour pouvoir attribuer à la leucémie, l'exclusive responsabilité du syndrome constaté, il aurait fallu que les formations leucémiques, au lieu d'être disséminées dans toute l'étendue de la moelle, intéressent seulement ou surtout les cornes antérieures dans le segment cervical. Or ce n'est même pas là qu'elles sont le plus marquées.

Il serait cependant vain de vouloir enlever à la leucémie lymphoïde, le rôle essentiel dans l'étiologie de

cette atrophie musculaire, du fait que les formations lymphoïdes au niveau du névraxe sont plus importantes qu'on aurait pu le prévoir.

Nous pensons, au contraire, que l'observation de SEGA constitue un cas très intéressant de syndrome médullo-leucémique.

C. — Complications périphériques

Elles intéressent les nerfs craniens et les nerfs rachidiens.

Nerfs rachidiens.

Quelques névrites ont été signalées qui étaient dues à une infiltration leucémique des nerfs périphériques (AUBERTIN et MÉNÉTRIER).

Une gangrène de la main avec fonte nécrotique du pouce est attribuée par LERICHE et FONTAINE à la leucémie coexistante.

Signalons enfin rapidement que des cas de zona ont été publiés au cours des leucémies, lymphoïdes surtout, par de nombreux auteurs parmi lesquels CARR, HALLÉ, EUZIÈRE, PAGÈS et VIALLEFONT, CORNIL et PAILLAS.

Nerfs craniens.

Les plus fréquemment atteints sont le nerf auditif, le nerf optique et surtout le facial.

Du côté de l'ouïe, on peut observer tantôt une sur-

dité subite, unie ou bilatérale, due à des infiltrations leucémiques (POITZER), tantôt un syndrome de MINIÈRE typique (LANNOIS, VIVOLI, SNOWBALL, PALLASSE, GAILLARD et JOSSERAND).

— La rétinite leucémique (ADROGUE et TETTAMANTI) est très fréquente, surtout dans les leucémies myéloïdes, mais rarement elle est assez intense pour entraîner des troubles visuels et présenter un aspect caractéristique à l'examen du fond d'œil. Dans ces cas, le fond de l'œil paraît grumelleux, la papille est blanchâtre et de contours diffus, par suite de l'œdème des tissus du nerf optique.

— Mais la plus fréquente de beaucoup des complications périphériques dans la leucémie est l'atteinte du facial. Fait important : ce sont les leucémies lymphatiques qui sont le plus souvent en cause et les altérations histologiques qu'on retrouve dans les nerfs atteints sont à peu près semblables à celles qu'occasionnent les anémies quand elles frappent les nerfs, ce qui est relativement peu fréquent.

Nous croyons intéressant de montrer comment naissent et évoluent ces syndromes neuro-leucémiques particuliers, en reproduisant une observation de Paul GARWEY et John LAWRENCE, de Rochester, relatant un cas de diplégie faciale au cours d'une leucémie lymphatique.

Observation III (Paul GARWEY et John LAWRENCE)

Histoire de la maladie. — L. M., ménagère, 46 ans, est admise à l'hôpital le 3 février 1932. Elle se plaint

de paralysie faciale bilatérale, de perte de goût, de céphalée, de vertiges et de nausées. La maladie actuelle commença le 6 janvier 1932, par une attaque de vertiges suivie de nausées et de vomissements. Le jour suivant, elle ressentait de la faiblesse et devait s'aliter pendant une semaine. Pendant ce temps, la fièvre oscillait entre 38 et 39°. La paralysie du côté droit de la face apparut 10 jours avant son admission à l'hôpital, et celle du côté gauche deux jours avant. En même temps étaient apparus de violents maux de têtes, une angine, et des tintements dans l'oreille gauche.

Les antécédents n'offrent pas d'intérêt.

Examen physique. — La malade est bien portante et ne paraît pas gravement atteinte ; la température rectale est à 38°, et le pouls à 100. La tension artérielle est de 15-9. La peau et les muqueuses ne sont pas anémiées. Les amygdales sont augmentées de volume et couvertes d'un exsudat blanc grisâtre et de nombreuses petites taches purpuriques. Les ganglions cervicaux sont légèrement hypertrophiés et de consistance molle. Le cœur, les poumons, la rate et le foie sont normaux.

Examen neurologique. — La face est sans expression, à cause d'une paralysie faciale bilatérale du type périphérique. La malade ne peut ni plisser le front, ni rétracter les coins de la bouche, ni fermer complètement les yeux. La maladresse dans les mouvements des lèvres entraîne un certain embarras de la parole. Le sens du goût a disparu sur les deux tiers antérieurs de la langue. Les muscles des deux côtés de la face ne

réagissent plus au courant faradique. Il y a du nystagmus dans le regard à gauche. L'ouïe est légèrement diminuée du côté gauche. Les nerfs craniens sont par ailleurs normaux. L'examen du fond de l'œil donne des résultats négatifs. Pas de troubles des extrémités.

L'examen du sang montre : hémoglobine : 85 ; globules rouges : 5.030.000 ; globules blancs : 14.750 ; Polynucléaires neutrophiles : 70 % ; P. éosinophiles : 1 ; P. basophiles 1 % ; lymphocytes : 25 et monocytes : 3 %.

Le nombre des plaquettes est normal. Une ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien incolore sans une pression de 190 mm. d'eau.

Le liquide céphalo-rachidien contient 3 cellules par mm³.

Le Wassermann dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, est négatif.

La culture des exsudats de la gorge est négative, l'urine est normale.

Evolution. — Le 12 janvier, 9 jours après son admission, la patiente a un peu de fièvre, des taches purpuriques apparaissent sur les avant-bras. Le nombre des leucocytes à cette date est de 52.100 par mm³, dont 19 % de polynucléaires neutrophiles et 73 % de petits lymphocytes.

Le temps de saignement est de 3 minutes et demie.

Le 16 février les ganglions cervicaux augmentent considérablement de volume et quelques ganglions sont perçus dans l'aisselle gauche et la région inguinale droite. Des taches pupuriques apparaissent sur

tout le corps. Le foie et la rate ne sont pas augmentés. La paralysie faciale demeure stationnaire. Le taux de l'hémoglobine est de 80 % et le nombre des globules rouges est de 4.670.000.

Le nombre des leucocytes atteint 144.400 dont :

Polynucléaires neutrophiles	10	%
Polynucléaires basophiles	1	%
Polynucléaires éosinophiles	0,5	%
Myélocytes	0,5	%
Petits lymphocytes.	81	%
Moyens lymphocytes.	4	%
Monocytes.	1	%
Formes dégénérées.	2	%

Le temps de saignement est de 8 minutes et demie.

Deux jours plus tard, la patiente commence à saigner abondamment du nez. L'engorgement ganglionnaire a augmenté.

Albumine et hématies apparaissent dans l'urine.

Les signes neurologiques ne varient pas.

Le 25 février un examen hématologique montre :

35 p. 100 d'hémoglobine ; 2.080.000 hématies et 61.600 globules blancs.

La mort survient le jour suivant, 7 semaines après le début de la maladie.

On pratique l'autopsie.

Anatomie pathologique. — Nombreuses taches purpuriques dans la peau du tronc et des extrémités. Les muqueuses et les séreuses thoraciques et abdominales montrent aussi de petites hémorragies. La cavité pleurale droite et le péricarde contiennent chacun envi-

ron 200 cm³ de liquide sanglant. Il y a une hypertrophie généralisée de ganglions superficiels et profonds.

La rate et le foie ne sont pas augmentés.

Les méninges paraissent normales, exceptée quelques pétéchies dans l'arachnoïde et la convexité du cerveau. Les nerfs craniens ne montrent pas de lésions macroscopiques. Le VII et le VIII suivis dans leur portion pétreuse ne montrent pas de grosse anomalie.

Histologie. — Des coupes faites dans le cerveau ne montrent pas d'altération structurale importante. En quelques endroits apparaît une infiltration de cellules lymphoïdes dans les méninges cérébrales et les parois des vaisseaux méningés. Les noyaux des nerfs de la septième paire montrent des altérations semblables à celles qui sont consécutives aux lésions des nerfs périphériques.

Des coupes pratiquées dans les nerfs faciaux montrent une infiltration diffuse par des éléments lymphoïdes. Les tissus péri-neuraux sont aussi très infiltrés de lymphocytes et d'hématies. L'infiltration cellulaire du facial droit est plus étendue que celle du facial gauche. On remarque aussi une dégénérescence des fibres nerveuses plus prononcée également à droite.

L'infiltration leucémique se retrouve aussi dans les deux nerfs moteurs oculaires communs.

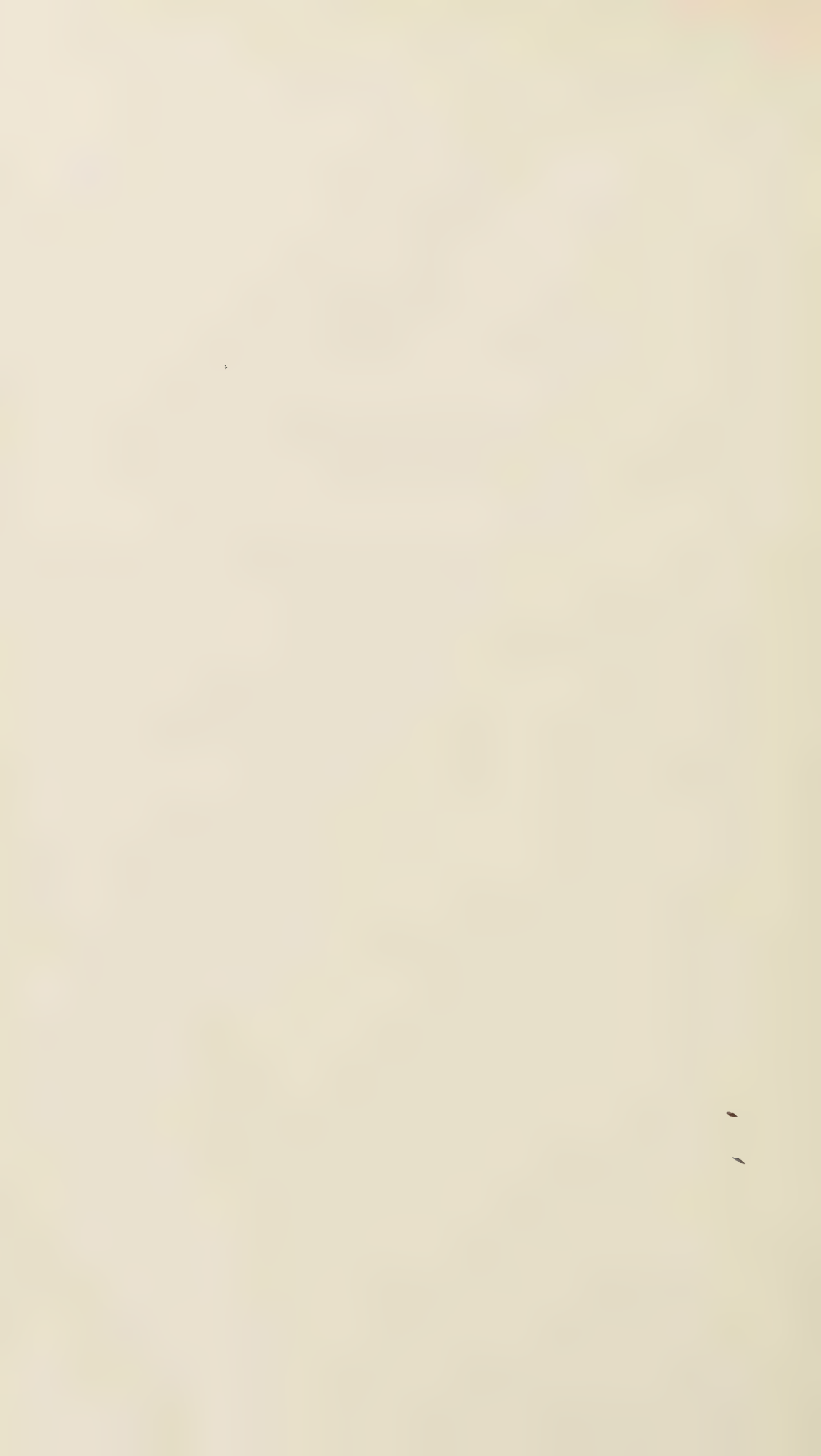
La moelle est normale, à part quelques petites hémorragies.

Les méninges médullaires sont aussi infiltrées de leucocytes. »

Des cas semblables ont été rapportés par MOORE, LAROCHE et CHATELIN, TRÖMMER et WOHLWILL, SPANGENBERG.

Si nous ne pouvons expliquer pourquoi les paralysies faciales unies ou bilatérales sont toutes signalées, à une exception près, au cours de leucémies du type lymphoïde, généralement aiguës, en revanche il est évident que cette fréquence particulière des atteintes du nerf de la septième paire tient à des circonstances anatomiques qui rendent celui-ci particulièrement vulnérable.

Un simple œdème de ce nerf dans sa portion intracanaliculaire peut, en effet, entraîner une perturbation importante de sa fonction motrice, alors que l'infiltration du moteur oculaire commun, qui était dans l'observation précédente presque aussi importante que celle du facial, n'entraînait aucun trouble oculaire apparent.



V. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'évolution toujours fatale des syndromes neuro-leucémiques nous vaut, à leur sujet, une abondante documentation autopsique, si bien que nos connaissances actuelles sur leur anatomie pathologique sont assez précises. Nous emprunterons à ROGER et OLMER un aperçu de ces connaissances.

On peut ranger les lésions anatomiques du système nerveux, rencontrées au cours des leucémies, sous deux chefs : les infiltrations leucémiques et les lésions vasculaires qui peuvent exister isolément ou s'associer, éventualité la plus fréquente. Les lésions sont plus fréquentes au niveau du cerveau que de la moelle. Certains auteurs se demandent même si un examen en coupes sériées de l'encéphale de tous les leucémiques ne montrerait pas, surtout dans les cas aigus, des lésions quasi-constantes.

1° Les infiltrats leucémiques

Ils se rencontrent dans la substance nerveuse, au niveau des nerfs, des méninges. L'infiltration cellulaire, formée suivant le cas, d'éléments de la série myéloïde ou de la série lymphoïde, peut s'étendre à des

zones très vastes, du névraxe ou être limitée à de petits foyers.

L'infiltration diffuse est assez fréquente au niveau du cerveau. Dans le cas de BLOCH et HIRCHFELD, elle occupait tout la moelle. Dans trois observations de leucémie aiguë d'une durée de une à trois semaines (DIAMOND), les petits foyers cérébraux étaient très nombreux, en partie masqués par des hémorragies ; dans le cas à évolution la plus aiguë, la multiplicité des lésions simulait le tableau d'une encéphalite aiguë toxique.

Souvent la lésion est plus limitée. Au niveau de la moelle, les éléments blancs, n'envahissent, dans le cas de ROSENSTEIN, que la substance blanche gélatineuse et les commissures antérieures et postérieures. Signa-lons, dans l'encéphale, des localisations à la capsule interne (TAPIE et CASSAR), à la protubérance, au cervelet (Jean OLMER et J. PAILLAS).

Les nodules leucémiques peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral. Ils déterminent alors des lésions secondaires de la substance nerveuse : œdème, congestion et, à un degré de plus, ramollissement parfois étendu, et surtout hémorragie plus ou moins considérable. Un tel aspect a été observé dans la moelle par EICHORST, BASSOE, CORNIL, D. et J. OLMER et ALLIEZ, P. E. WEIL, J. BERTRAND et COSTE. Il est signalé également au niveau du cerveau, où il explique les cas de syndrome d'hypertension intracrânienne qui ont été publiés (WINKLER, HILL, MERIO).

L'examen histologique montre la prédominance

d'un processus dégénératif : chromatolyse avec neuronophagie et axonophagie, gonflement des cellules ganglionnaires, vascularisation, liquéfaction périnucléaire, prolifération réactionnelle de la névroglie.

Les nerfs crâniens présentent fréquemment de l'infiltration de leurs gaines et du tissu intrafasciculaire, qui se traduit par une sorte d'œdème. Ces modifications expliquent les paralysies faciales assez fréquentes. Au microscope on constate une tuméfaction de la myéline et du cylindraxe. Les méninges sont le siège d'infiltrations plus ou moins étalées qui, par suite de l'envahissement dural, exercent de véritables compressions sur la moelle ou le cerveau.

2° Les lésions vasculaires

Elles peuvent entraîner soit des foyers de ramollissement, soit des hémorragies.

a) Les foyers de ramollissement.

Ils sont, suivant la règle, consécutifs à des thromboses vasculaires : on peut observer soit de petits amas nécrotiques, centrés par une artériole, entourés d'un manchon lymphocytaire, soit des zones beaucoup plus étendues.

CRITCHLEY pense que les altérations que BAUDOUIN et PARTURIER ont décrites sous le nom de « myélite diffuse subaiguë » constituaient, en réalité, un vaste foyer de ramollissement.

Il faut également mentionner les lésions décrites dans la moelle par CRITCHLEY sous le nom de « fenestration »; il s'agit de champs disséminés, épars dans la substance blanche et étendus sur plusieurs segments en hauteur, où les tubes de myéline sont rompus, les cylindraxes gonflés; un processus de macrophagie se dessine entre les fibres nerveuses écartées, des masses cellulaires nucléées entourent une substance amorphe, provenant de la dégénérescence de la myéline et constituant des « corps cytoïdes ». Ces champs de fenestration seraient en relation avec de minimes lésions vasculaires. Dans un cas de NONNE où cet aspect existait, l'atteinte vasculaire ne put être mise en évidence. Elle était au contraire très nette dans le cas de L. CORNIL, D. et J. OLMER et ALLIEZ, où il existait, au niveau de la moelle cervicale inférieure, un véritable foyer malacique en relation avec l'artère collatérale postérieure.

b) Les hémorragies.

Elles paraissent surtout fréquentes au niveau du cerveau où elles étaient déjà signalées par OLLIVIER et RANVIER, VULPIAN. Ces hémorragies peuvent être cérébrales ou cérébro-méningées, parfois épidurales. Elles sont habituellement à point de départ artériel. Cependant, dans le cas de DUVOIR et PHILIPPE, l'hémorragie paraissait résulter d'une rupture veineuse; les veines, en effet, étaient dilatées et thrombosées et des hémorragies à point de départ veineux s'obser-

vaient en pleine substance blanche. Les hémorragies uniques ou souvent multiples, occupent des zones plus ou moins étendues de la substance blanche, centro-hémisphère ou les ganglions de la base (TARRO), parfois la protubérance (HAWOKEZ).

Infiltrats leucémiques et lésions vasculaires peuvent s'intriquer pour provoquer des lésions complexes, auxquelles peuvent encore se surajouter des dégénérescences ou de la sclérose. Dans le cas de CORNIL, D. et J. OLMER et ALLIEZ, on observait à la fois une tumeur dans le canal rachidien entraînant des accidents de compression et des thromboses vasculaires étendues, provoquant un foyer myélomalacique, enfin des lésions de sclérose des cordons postérieurs.

Pour HAMBURGER, ce sont les foyers d'infiltration leucémique qui, en progressant et en confluant, arrivent à détruire les parois des vaisseaux cérébraux et à provoquer des hémorragies. A cette infiltration leucémique vasculaire, TARRO oppose la dégénérescence graisseuse des capillaires qu'il considère comme la cause des hémorragies. Mentionnons enfin une opinion curieuse qui, réfutant l'existence des foyers parahémorragiques, admet que cette apparence d'extravasation sanguine, dans un foyer leucémique, est due en réalité à un simple foyer hémorragique banal, mais avec quantité considérable de leucocytes apportés par un sang leucémique.



VI. — PATHOGENIE

Les problèmes pathogéniques que soulèvent les syndromes neuro-leucémiques, tout en étant loin d'être définitivement résolus, ne présentent pas l'extrême complexité de ceux que posent les syndromes neuro-anémiques.

Dans les syndromes neuro-anémiques, en effet, comme le démontrent certains faits cliniques et expérimentaux, on ne peut établir de relation de cause à effet entre l'anémie et les phénomènes nerveux, la nature des altérations anatomo-pathologiques n'étant pas spécifiquement liée aux processus anémiques. Ne pouvant expliquer l'un par l'autre, on a été amené à admettre l'existence d'une cause commune à l'anémie et aux dégénérescences médullaires, et le problème de pathogénie consiste dans la recherche de la nature de cette cause. C'est dire son énorme difficulté.

Au contraire, l'anatomie pathologique des lésions nerveuses au cours des syndromes neuro-leucémiques atteste, dans l'immense majorité des cas, que c'est la leucémie qui leur a donné naissance.

En ce qui concerne tout d'abord les hémorragies, qu'elles soient à point de départ artériel ou veineux,

on ne peut nier que la leucémie en soit la cause. Par quel mécanisme les leucémies entraînent-elles des lésions vasculaires, cause d'hémorragies ? Par des infiltrations leucémiques qui détruisent la paroi des vaisseaux ? Par la dégénérescence graisseuse des capillaires ? La question sort, d'ailleurs, du cadre de cette discussion, les hémorragies étant des phénomènes banaux au cours des leucémies. Seule leur localisation au niveau du névraxe est propre à nos syndromes. Nous ne croyons pas qu'une explication puisse en être donnée, puisqu'elle ne constitue nullement une prédilection et qu'elle est même beaucoup moins fréquente que les localisations au niveau des muqueuses pituitaire, buccale, gastrique, intestinale ou même de la peau.

Quoi qu'il ne soit, le sang épanché au milieu des éléments du tissu nerveux, les dissocie, les comprime et y amène des graves altérations tant fonctionnelles qu'organiques.

Les foyers de ramollissement sont consécutifs à des thromboses vasculaires. La leucémie donne naissance à ces thromboses vasculaires, soit par altération de l'endothélium, soit par la formation in situ d'amas leucocytaires, point de départ du thrombus qui réalisera l'oblitération vasculaire.

Pour ce qui est des infiltrations, qui d'ailleurs ne sont pas non plus spéciales aux centres nerveux, il est bien évident que la leucémie en est aussi la cause.

Il y a dans la littérature moderne une tendance à considérer la leucémie comme appartenant au grou-

pe des tumeurs malignes. Les infiltrations au niveau du névraxe ne représenteraient, alors, que des foyers métastatiques, issus de la tumeur primitive.

Mais il est plus probable, selon JAFFE, que les infiltrations leucémiques se développent sur place, à partir des cellules indifférenciées du mésenchyme qui est largement distribué dans l'organisme et surtout autour des petits vaisseaux. En temps normal, quand il est irrité, ce mésenchyme indifférencié donne naissance à des histiocytes libres et probablement aussi à des lymphocytes. Dans la leucémie il y a une perturbation fondamentale dans la façon de réagir du mésenchyme, si bien qu'une excitation même légère amène une abondante prolifération des cellules périvasculaires, qui se différencient en tissu myéloïde ou lymphoïde. Ainsi le tissu leucémique se développerait localement et non par implantation métastatique des foyers hétérogènes. Le mésenchyme de système nerveux ne réagissant pas autrement que les autres parenchymes, c'est ainsi que se constitueraient les infiltrations leucémiques dans le névraxe. Ici encore la leucémie, que ce soit sous une influence toxique ou infectieuse, est à la base de lésions découvertes à l'autopsie.

Mais ces infiltrations sont-elles la cause des lésions dégénératives qu'on retrouve à côté d'elles et, partant, des signes cliniques ? HASSIN, de Chicago, prétend que non. Envisageant le cas particulier des paralysies faciales au cours des leucémies lymphoïdes, il écrit que les infiltrations et les dégénérescences des axones et de la myéline n'ont entre elles aucune rela-

tion : ce sont deux phénomènes indépendants, dûs à la même cause : une intoxication engendrée par la leucémie.

Il nous paraît pourtant bien difficile de ne pas attribuer à une simple action mécanique des infiltrats leucémiques, des lésions telles que : congestion, œdème, ramollissement et nécrose.

Mais il est des cas où les constatations anatomopathologiques cadrent mal avec les symptômes qui se sont révélés pendant la vie; il en est d'autres où les phénomènes nerveux sont apparus à un moment où les perturbations sanguines dans le sens de la leucémie n'étaient encore que peu accusées.

Faut-il alors expliquer l'atteinte du système nerveux en faisant intervenir un virus spécifique encore inconnu, comme notre maître, le professeur agrégé Paul CHEVALLIER, en a émis l'hypothèse dans les anémies ?

Faut-il invoquer une perturbation dans la nutrition des centres cérébro-spinaux par des facteurs toxiques, anaphylactiques ou carentiels ?

Il est permis de se demander enfin, dans un grand nombre de cas où le traitement radiothérapique précède l'apparition des troubles nerveux, si celui-ci n'aurait pas une influence dans la genèse des complications nerveuses. Les rayons X, en effet, en détruisant les leucocytes, provoquent dans le sang circulant une abondante décharge des résidus de cette désintégration cellulaire et ces produits, éminemment toxiques, peuvent très bien avoir une influence néfaste sur l'avenir fonctionnel des centres nerveux.

VII. — TRAITEMENT

Le traitement des syndromes neuro-leucémiques n'est autre que celui des leucémies et consiste essentiellement en la radiothérapie.

Pratiquée sur les ganglions ou sur la rate, la radiothérapie bouleverse rapidement la formule hémato-logique et amène une notable diminution de volume de ces organes. Pratiquée sur la colonne vertébrale, dans le but de combattre les phénomènes nerveux, elle semble avoir un heureux effet sur l'élément douleur.

Mais les améliorations de la formule sanguine ne sont que transitoires et les rechutes sont fatales...

En ce qui concerne les leucémies lymphoïdes, la technique de radiothérapie préconisée par notre maître, le professeur agrégé Paul CHEVALLIER, consiste à détruire le ganglion lymphatique hypertrophié en une seule séance, à l'aide d'une très forte dose de rayons.

On évite ainsi les risques de radio-résistance; celle-ci résulte en effet de la formation, au cours des traitements par les doses faibles et répétées, d'une sorte de gangue nécrotique périganglionnaire qui arrête les rayons X.

Les inconvénients de cette méthode tiennent dans la difficulté qu'on a à produire, en peu de temps, les doses énormes nécessaires, avec les appareils actuels. Il faut donc une exposition prolongée, ce qui augmente d'autant les dangers de choc protéique par les produits de lyse des ganglions. Pour y remédier, on multiplie le nombre des séances, en concentrant chaque fois la dose maxima sur un ganglion nouveau.

Les dangers de radiodermite ne doivent pas entrer en ligne de compte dans le traitement d'une maladie aussi grave et, d'ailleurs, ils semblent encore plus grands avec la technique des doses moyennes répétées.

On ne peut malgré tout attendre de la radiothérapie qu'une légère sédation des douleurs, qu'une amélioration passagère de l'état général, une augmentation de durée de la maladie, et l'apparition de phénomènes nerveux au cours des leucémies conserve une signification fâcheuse et même fatale.

CONCLUSIONS

1° Les syndromes neuro-leucémiques sont relativement fréquents tant au cours des leucémies aiguës que des leucémies chroniques, mais ils présentent, à tous les points de vue, un intérêt beaucoup plus grand au cours des leucémies chroniques.

2° Dans les leucémies aiguës, en effet, les complications nerveuses ne représentent qu'un épisode terminal et relèvent toujours d'un processus hémorragique qui n'est pas spécial au système nerveux.

3° Les syndromes cérébro-leucémiques sont engendrés indistinctement par les leucémies aiguës ou chroniques; au contraire, parmi les syndromes médullo-leucémiques, il existe une différence clinique très grande entre ceux qui sont causés par les leucémies myéloïdes, de beaucoup les plus nombreux et ceux causés par les leucémies lymphoïdes, qui présentent une certaine analogie avec le syndrome neuro-anémique de LICHTHEIM.

4° Les syndromes névro-leucémiques se caractérisent par la fréquence particulière de l'atteinte du nerf

facial, ce qui s'explique très bien par la situation anatomique de ce nerf.

5° Les lésions anatomo-pathologiques consistent essentiellement en infiltrations leucémiques, hémorragies et thromboses ; les infiltrats leucémiques sont soit des foyers métastatiques, soit des foyers nés in situ aux dépens du mésenchyme du névraxe.

6° Au point de vue pronostique, l'apparition de troubles nerveux au cours des leucémies semble avoir une signification fâcheuse, que la thérapeutique actuelle n'a pas notablement atténuée.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADROGUE et TETTAMANTI. — Rétinites leucémiques. *La Prensa Medic Argentina*, t. 24, n° 3, janvier 1937.
- ALT et PINELES. — Un cas de vertige de Ménière. *Wiener Klin. Wochenschr.*, p. 849 (1896).
- BASSOE. — Infiltration leucémique du canal rachidien comme cause de paraplégie. *Journ. of nervous and mental diseases*, mars 1918.
- BAUDOUIN et PARTURIER. — Sur les complications nerveuses des leucémies. *Rev. Neurol.*, Paris, XVIII, p. 673 (1910).
- BENDA. — Manifestations leucémiques au niveau du système nerveux. *Berl. Klin. Wochenschr.*, n° 10 (1898).
- BLANCHARD. — Des troubles oculaires et auriculaires dans la leucémie myéloïde. *Thèse de Paris*, 1930.
- BLOCH et HIRSCHFELD. — Contribution à l'étude des altérations du système nerveux dans les leucémies. *Zeitschrift für kl. Medizin*, p. 32 (1900).
- CARR. — Leucémie avec herpès zoster. *Med. Clin. North. Amer.*, t. V, p. 1615 (1927).
- L. CORNIL, D. et J. OLMER et ALLIEZ. — Paralysie descendante de Landry avec leucocytomyélie et syndrome de Froin au cours d'une leucémie myéloïde. *Le Sang*, n° 1, p. 111-120 (1932).
- CORNIL et PAILLAS. — Sur les rapports des leucémies, du zona et de la varicelle. *Progrès Méd.*, 6 octobre 1934, n° 40, p. 1529.

- CRAVER et HAAGENSEN. — Leucémie lymphoïde et zona. *Am. Journ. of Cancer*, XVI, mai 1932.
- CRITCHLEY et GREENFIELD. — Symptômes médullaires dans les leucémies et les chloromes. *Brain*, vol. LIII, part. I (1930).
- DAM. — Rapports étiologiques entre zona et leucémie. *Uges Krift for Laeger*, 93, p. 1279 (1931).
- DE LAPERSONNE. — Exophtalmie et leucémie aiguë. *Arch. d'Ophthalm.*, février 1911.
- DIAMOND. — Altérations cérébrales dans les leucémies. *Arch. of Neur. and Psyph.*, vol. XXXII, n° 1, p. 118-142, juillet 1934.
- DUVOIR et PHILIPPE. — Un cas de leucémie aiguë chez une enfant de 3 ans terminé par des hémorragies cérébrales multiples. Soc. Méd. Lég. de France, 14 décembre 1925.
- DOSTROWSKI. — Leucémie lymphoïde et herpès zoster généralisé. *Dermat. Wochenschr.*, t. I, p. 685-691 (1931).
- EICHORST. — Sur les manifestations nerveuses au cours de la leucémie. *Arch. für kl. Med.*, p. 519 (1898).
- EOUZAN. — Complications nerveuses des leucémies et des lymphadémies. *Thèse de Paris*, 1932.
- EUZIÈRE, PAGÈS et VIALLEFONT. — Deux cas d'accidents nerveux des leucémies. *Sud Med. et Chir.*, 62, n° 2, 100, 15 avril 1932.
- FAU. — Contribution à l'étude des accidents nerveux au cours des leucémies. *Thèse de Montpellier* (1930-1931).
- FEBEREY. — Diabète insipide au cours d'une leucémie aiguë. Soc. Méd. Colmar et Haut-Rhin, 25 juin 1927.
- N. FIESSINGER et P.-L. MARIE. — A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 15 janvier 1909.

- N. FIESSINGER, MORICARD et LAUR. — Un cas de leucémie myéloïde à forme spléno-adénique. *Le Sang*, n° 7, p. 863 (1934).
- FISCHL. — Herpès zoster généralisé au cours d'une leucémie lymphoïde. *Arch. f. Derm. und Syph.*, 118, 553 (1913).
- FREUND. — Zona et leucémie. *Arch. für Derm. und Syph.*, 154, 476 (1928) et *Dermat. Woch.*, 88, 375 (1929).
- GARWEY et LAWRENCE. — Diplégie faciale dans la leucémie lymphoïde. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 16 décembre 1933.
- GAVAZZENI. — Les syndromes neuro-leucémiques. *Hæmatologica Recension*, vol. 3, fasc. V et VI, 1932.
- GIROUX et VERDIER. — Leucémie avec troubles cérébraux. *Arch. Mal. du Cœur*, juillet 1918.
- HALLE. — Zona et leucémies. *Arch. für Derm. und Syph.*, 159, 238 (1930).
- HALLÉ et GARNIER. — Leucémie aiguë à forme de purpura fulminans. *Bull. Soc. Péd. Paris*, mars 1930, p. 135.
- HAMBURGER. — Contribution à l'étude des altérations cérébrales dans la leucémie. *Frankf. Z. Path.*, 46, p. 257-273 (1933).
- HANNS et SACREY. — Leucémie aiguë à forme anémique avec syndrome nerveux. *Soc. Méd. Bas-Rhin*, 22 juillet 1933.
- HELLICH. — Lésions centrales des leucémies. *Zeitschrift f. Nervenheilk.*, 128, p. 278-293 (1932).
- Manifestations cérébrales au cours des leucémies. *Dtsch. z. Nervenheilk.*, 128, p. 278-292 (1932).
- HILL. — Stase papillaire et complication intracrânienne des leucémies. *Americ. Journ. Ophthalm.*, III, 5, 15, p. 1127-1132 (1932).
- HUET. — Leucémie avec névrite labyrinthique. *Soc. lar. de Paris*, 20 juin 1928.

- HUTINEL (Jean) et René MARTIN. — Leucémie aiguë à type d'hémogénie ; mort brutale par complication cérébrale. *Bull. Soc. Péd. de Paris*, 13 juin 1929, n° 6.
- HETTFLEISCH. — Sur un syndrome spinal au cours d'une leucémie myéloïde chronique. *Med. Klin.*, n° 29, 18 juillet 1930.
- JADASSOHN. — Herpès zoster et varicelle au cours d'une leucémie lymphoïde. *Zentralblatt f. Haut. u. Geschleschr.*, 20, 23, 741 (1926) et 22, 17 (1927).
- KIEGER PARENT. — Complications nerveuses au cours des leucémies aiguës. *Thèse de Paris* (1931).
- KREIBICH. — Leucémie lymphoïde et zona gangréneux. *Zentralblatt f. Hautkrank.*, 26, 612 (1927).
- LAUBRY. — Leucémie myéloïde terminée par une hémiplegie. *Arch. Mal. du Cœur*, p. 25 (1914).
- LENGSFELD. — Phénomènes cérébraux au cours de la leucémie myéloïde par baisse de la viscosité sanguine. *Klin. Wochenschr.*, 1930, IX, 1934.
- LERICHE et FONTAINE. — Troubles trophiques et nécrotiques singuliers des doigts, premiers signes d'une leucémie, faux syndrome de Raynaud. *Presse Méd.* 24 décembre 1932.
- MASSAROLI. — De quelques complications nerveuses dans les leucémies. *Il Policlinico*, n° 4, 1^{er} avril 1937.
- MERIO. — Diagnostic radiologique des lésions de la base du crâne au cours des états leucémiques. *Wiener Klin. Wochenschr.*, t. XXXXVII, n° 40, 5 oct. 1934, p. 1189-1192.
- MOSLER. — La leucémie. *Manuel de Ziemssen*, VIII, 2, p. 49.
- MUNRO. — Leucémie myéloïde aiguë simulant une méningite. *Journ. Americ. Medic. Assoc.*, LXXIV, 28 février 1920, p. 603.

- NONNE. — Altérations de la substance blanche de la moelle au cours de la leucémie. *Zeitsch. f. Nervenh.*, X, p. 165.
- J. OLMER et J.-E. PAILLAS. — Lésions cérébelleuses au cours d'une leucémie myéloïde avec hématome thoracique terminal. *Le Sang*, t. VIII, n° 2, p. 219-223 (1934).
- J. OLMER et J. ALLIEZ. — Les complications médullaires des leucémies. *Presse Médic.*, 31 décembre 1932, p. 1986.
- PALASSE, GAILLARD et JOSSERAND. — Troubles de l'ouïe dans la leucémie. *Lyon Méd.*, 1^{er} mai 1932.
- PITHA. — Pseudo-tabès d'origine spinale dans la leucémie myéloïde chronique. *Rev. Neurol.*, 1934, t. II, p. 373.
- REESE et MIDDLETON. — Compression mécanique de la colonne vertébrale par une tumeur d'origine mécanique leucémique. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, t. XCVIII, janvier 1932, p. 212-217.
- ROGER et J. OLMER. — Leucémie aiguë à forme d'anémie grave et d'hémogénie avec troubles nerveux. *Le Sang*, 1936, n° 1.
- Les syndromes neuro-hématiques. Masson, 1936.
- ROMULO RUMMO. — Un cas de leucémie myéloïde chronique avec hématomyélie. *Riforma Medica*, mai 1916.
- SCHIASSI et SANGUINETTI. — Hémorragie cérébrale terminant une leucémie aiguë. Congr. Ital. med. Int. (1914).
- SABRAZÈS. — A propos de la leucémie aiguë. *Arch. Mal. du Cœur*, juin 1921.
- SCHWAB. — Aspect neurologique de la leucémie. *Amer. Journ. Med. Sciences*, n° 6, p. 766 (1935).

- SEGA (Achille). — Syndrome neuro-leucémique. Sur un cas d'atrophie musculaire progressive type Aran-Duchenne associé à une leucémie l'ymphoïde chronique. *Archivio di Patologia e Clinica Med.*, vol. XIV (1934).
- SNOWBALL. — Vertige de Ménière au cours d'une leucémie myélogène. *Brit. Med. Journ.*, 28 novembre 1931, p. 989.
- SPITZ. — Contribution à l'étude des leucémies avec manifestations nerveuses. *D. Z. für Nervenh.*, 1901, p. 467.
- STURSBURG. — Manifestations nerveuses au cours des leucémies. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 114-392 (1914).
- TAPIE et CASSAR. — Complications neurologiques des leucémies. *Arch. Mal. Cœur*, p. 218 (1919).
- TARRO. — Lésions encéphaliques de la leucémie. *Patologica*, t. XXVI, p. 609-614 (1934).
- TROMMER et WOHLWILL. — Sur les manifestations nerveuses des leucémies. *D. Z. f. Nervenh.*, 100, p. 233 (1927).
- VIVOLI. — Complications du côté du S. N. et des organes des sens dans la leucémie. *Riv. Clin. Med.*, 32, p. 67, 82 (1931).
- P.-E. WEIL, I. BERTRAND et M. COSTE. — Les complications médullaires de la leucémie. Un cas de paraplégie douloureuse au décours d'une leucémie myéloïde se transformant en leucémie aiguë. *Le Sang*, n° 6, p. 577-584 (1935).
- WINKLER. — Symptômes neurologiques dans la leucémie. *Zeitschrift Neurol.*, 137, p. 385-396 (1931).
- NORDENSON. — Les complications nerveuses des leucémies aiguës. *Le Sang*, n° 6, p. 605-613 (1938).

